



TITLE:

脳腫脹発生に対するエネルギー代謝障害の役割について(  
Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

瀬田, 喜一郎

---

CITATION:

瀬田, 喜一郎. 脳腫脹発生に対するエネルギー代謝障害の役割について.  
京都大学, 1967, 医学博士

ISSUE DATE:

1967-07-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/212271>

RIGHT:

氏 名	瀬 田 喜 一 郎 せ た き いち ろう
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 312 号
学位授与の日付	昭 和 42 年 7 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	脳腫脹発生に対するエネルギー代謝障害の役割について

(主 査)  
論文調査委員 教 授 半 田 肇 教 授 木 村 忠 司 教 授 本 庄 一 夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

脳腫脹は脳外傷、脳腫瘍、脳手術などに附随して発生する極めて重要な問題である。近年実験的脳腫脹について多方面より研究が行なわれているが、著者はエネルギー産生場としてのミトコンドリアの機能変化から脳腫脹の発生機序について研究を行なった。

実験動物として 200g 前後の Wister 種白鼠を用い、脳ミトコンドリアの分離調整は調整液として 0.3 M mannitol 0.1mM EDTA pH7.4 を用い、従来の方法に比して低速遠心分離によった。回転白金電極による酸素電極法によりミトコンドリアの呼吸調節能を測定すると、基質として glutamic acid を用いると 9 以上、succinic acid の場合は 3 以上であり、tightly coupled の状態にあると考えることができる。このようなミトコンドリアを対照として以下の実験を行なった。

ischemia におかれた脳より分離したミトコンドリアは ischemia の経過時間に従って機能低下すなわち呼吸調節能・ATP生成率・state 3 の酸素消費・DNP activated ATPase 活性・ADP/O 比の低下が認められ、断頭後の非常に短時間のうちにミトコンドリアは著明な機能低下を示した。しかもこのような変化は、肝腎心ミトコンドリアに比して脳に特異的であった。分離し得たミトコンドリアを 22°C にて aging を行なうと ischemia におかれた脳より分離したミトコンドリアと全く同じ型の機能低下を認め、他組織のミトコンドリアと比較しても脳ミトコンドリアのみに特異的に活性の低下が認められた。

malonic acid  $\frac{1}{2}$ LD<sub>50</sub> 量を腹腔内に投与して histotoxic anoxia を作製し、ミトコンドリアの酸素消費および呼吸調節能を測定したが、いずれも著明な低下が認められた。

開頭および大量の epinephrine 投与により作製した脳腫脹においては臨床症状と平行してミトコンドリアの機能低下が認められた。

脳腫脹の際脳組織の電解質の変動の起こることはよく知られている事実であるが、ischemia においてミトコンドリアに結合した電解質特に Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> の変化は著明であった。すなわち Mg<sup>++</sup>, Pi は ischemia によりほとんど変化しなかったが K<sup>+</sup> の低下および Na<sup>+</sup> の増加が認められ、特に K<sup>+</sup> の低下は ischemia

の際の ATP 生成率低下と平行して認められた。このことからミトコンドリアに結合せる  $K^+$  は energy-dependent であると推定される。

一方、ミトコンドリアの機能低下については脂質成分が uncoupler として作用することが知られており、ミトコンドリア分画より抽出した脂質成分は ischemia の経過時間が長くなると uncoupler としての作用が強くなり、逆に抽出した脂質成分を正常のミトコンドリアに添加すると ischemia におかれた脳より分離されたミトコンドリアの機能低下と同じような変化が認められ、このことから ischemia の際には脂質成分が in vitro におけると同様にミトコンドリア内に増加しているものと推測される。

以上の実験結果より脳腫脹の発生機序として脂質成分がミトコンドリア分画に増加し、そのためにエネルギー産生能の低下が起こり、 $Na^+$  ポンプの麻痺さらに  $Na^+$ ,  $H_2O$  の細胞内流入そして脳腫脹の発生が起こると考えられる。さらに脳腫脹抑制剤として現在広く使用されているステロイドホルモン、高張尿素液、CDP-choline について実験的脳腫脹に対する効果をミトコンドリアの機能回復の面より検討したが、これらはいずれも開頭および epinephrine 投与により作製せる脳腫脹に対しては有効であったが、ステロイドホルモンの ischemia に対する予防効果は認められなかった。

### 論文審査の結果の要旨

脳腫脹の発生機序を Wister 種白鼠を用い、tightly coupled の状態の脳ミトコンドリアを分離調整し、この機能変化の面から検討した。ischemia におかれた脳より分離したミトコンドリアは呼吸調節能、ATP生成率、state 3 の酸素消費、DNP activated ATPase 活性、ADP/O 比の低下が認められた。malonic acid 阻害による histotoxic anoxia、開頭と epinephrine 投与の併用により作製した脳腫脹、いずれも症状に対応したミトコンドリアの機能変化が認められた。ischemia によりミトコンドリアの ATP 生成率は低下したが、ミトコンドリア内  $K^+$  は低下、 $Na^+$  は増加、 $Mg^{++}$ ,  $Pi$  はほとんど変化なく、 $K^+/Na^+$  比は ATP 生成率の低下と平行して低下した。さらに ischemia において脂質有効成分が短時間内に著明に増加した。以上の結果より脳腫脹は脂質成分がミトコンドリア分画に増加し、そのためエネルギー産生能の低下が起こり、 $Na^+$ ,  $H_2O$  の細胞内流入により、脳腫脹は発生すると考えられる。なお、ステロイドホルモン、高張尿素液、CDP-choline は開頭および epinephrine 投与により作製せる脳腫脹には有効であるが、ステロイドホルモンの断頭による ischemia に対する予防的効果は認められなかった。

本論文は学術上有益にして医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。